Zur Kenntnis der Decarboxylierungsreaktion bei Derivaten von Thiazolcarbonsäuren

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Paul Oskar Buchmann
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1945

Zur Kenntnis der Decarboxylierungsreaktion bei Derivaten von Thiazolcarbonsäuren

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Paul Oskar Buchmann
aus Basel

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1945

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 21. Januar 1944.

Prof. Dr. *Ed. Handschin*,
Dekan.

Herrn *Paul Oskar Buchmann* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 21. Januar 1944 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 21. Januar 1944 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel

Zur Kenntnis der Decarboxylierungsreaktion bei Derivaten von Thiazolcarbonsäuren

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXVII, Fasciculus Sextus, 1944, S. 1432

Über Derivate von Thiazolcarbonsäuren.

In einer vorangegangenen Mitteilung[1]) berichteten wir über die Beobachtung, dass sich die Thiazol-4,5-dicarbonsäure beim Erhitzen über den Schmelzpunkt leicht decarboxyliert, wobei unter Abspaltung der dem Schwefel benachbarten Carboxylgruppe die Thiazol-4-carbonsäure erhalten wird. Die Pyridin-2,3-dicarbonsäure liefert unter gleichen Bedingungen, unter Verlust der dem Stickstoff benachbarten

[1]) *H. Erlenmeyer* und *Ch. Morel*, Helv. **25**, 1073 (1942).

Carboxylgruppe, die Nicotinsäure[1]). Beim Thiazol ist demnach der Einfluss des Schwefels auf die Bindungsverhältnisse bestimmender als der des Stickstoffs.

Es war nun interessant, das Verhalten von Derivaten der Thiazol-4,5-dicarbonsäure im Verlauf der Decarboxylierung zu untersuchen. *Roubleff*[2]) beschrieb die bei der Decarboxylierung von 2-Methylthiazol-4,5-dicarbonsäure erhaltene Monocarbonsäure als 2-Methylthiazol-5-carbonsäure. Hingegen stellten *Schöberl* und *Stock*[3]) fest, dass die 2-Methylthiazol-5-carbonsäure, die sie durch Kondensation von Formylchloressigester mit Thioacetamid darstellten, mit der *Roubleff*'schen Säure nicht identisch ist. Um die Decarboxylierungsreaktion von in 2-Stellung substituierten Thiazoldicarbonsäuren abzuklären, untersuchten wir in vorliegender Arbeit die 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure, die 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure und die 2-Oxythiazol-4,5-dicarbonsäure in ihrem Verhalten bei der Decarboxylierung. Um die Ergebnisse auswerten zu können, wurden jeweils die noch unbekannten 4- bzw. 5-Monocarbonsäuren des 2-Phenyl-, 2-Chlor- und 2-Oxy-thiazols dargestellt[4]).

2-Phenylthiazol-4, 5-dicarbonsäure.

Durch Kondensation von 3,5 g Thiobenzamid mit 5 g Chloroxalessigester in 20 cm³ Äther wurde zunächst der 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure-ester erhalten. Das nach Abdestillieren des Äthers ölige Rohprodukt, das man noch 10 Minuten auf 70° erwärmt, erstarrt nach dem Erkalten zu einer weissen Krystallmasse. Aus dem so entstandenen Hydrochlorid des Esters wird durch Behandeln mit Wasser der freie Ester gewonnen. Nach dem Umkrystallisieren aus Äther erhält man gelbe Nadeln vom Smp. 93°.

6,053; 4,715 mg Subst. gaben 12,87; 10,03 mg CO_2 und 2,51; 1,95 mg H_2O

$C_{15}H_{15}O_4NS$ Ber. C 58,98 H 4,91%
Gef. „ 58,02; 58,03 „ 4,64; 4,62%

2 g des 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure-esters werden mit 5 g Kaliumhydroxyd in 10 cm³ Alkohol verseift. Nach 12stündigem Stehen wurde das Kaliumsalz der Dicarbonsäure abgesaugt. Zur Reindarstellung der freien Säure wurde das Kaliumsalz in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt. Die sofort ausfallende Säure wurde mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen und dann aus Alkohol umkrystallisiert. Die weissen Nadeln zeigten einen Smp. von 180°.

5,000; 4,258 mg Subst. gaben 9,58; 8,14 mg CO_2 und 1,22; 1,00 mg H_2O
6,189 mg Subst. gaben 0,288 cm³ N_2 (13°, 745 mm)

$C_{11}H_7O_4NS$ Ber. C 52,98 H 2,83 N 5,62%
Gef. „ 52,29; 52,17 „ 2,73; 2,63 „ 5,44%

Zur Decarboxylierung wurden 1 g 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure im Schwefelsäurebad erhitzt. Bei 200° trat CO_2-Entwicklung ein. Das dunkel gefärbte Reaktionsprodukt wurde aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle gereinigt. Die so erhaltene Monocarbonsäure zeigte einen Smp. von 175°.

6,206 mg Subst. gaben 0,360 cm³ N_2 (15°, 740 mm)

$C_{10}H_7O_2NS$ Ber. N 6,82 Gef. N 6,70%

[1]) *M. Skraup*, M. **1**, 800 (1880).
[2]) A. **259**, 264 (1890). [3]) B. **73**, 1240 (1940).
[4]) Nähere Angaben Diss. *P. Buchmann*, Basel 1944.

Zur Identifizierung der bei der Decarboxylierung erhaltenen 2-Phenylthiazol-monocarbonsäure wurden die 2-Phenylthiazol-4-carbonsäure und die 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure dargestellt. Erstere Verbindung liess sich über den Äthylester durch Kondensation von Thiobenzamid mit Brombrenztraubensäure-ester erhalten. 4,1 g Thiobenzamid wurden in 30 cm³ Äther mit 5 g Brombrenztraubensäure-ester vermischt und nach dem Abdestillieren des Äthers ½ Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zusatz von einigen Tropfen Ammoniak erstarrte der gebildete 2-Phenyl-thiazol-4-carbonsäure-ester zu einem Krystallbrei (Smp. 47°). Nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge wurde auf die übliche Weise die freie 2-Phenylthiazol-4-carbonsäure erhalten, die aus o-Xylol in weissen Nadeln vom Smp. 172° krystallisierte.

6,046 mg Subst. gaben 0,344 cm³ N_2 (12°, 740 mm)
$C_{10}H_7O_2NS$ Ber. N 6,82 Gef. N 6,65%

Die 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure wurde durch Kondensation von 1,8 g Thiobenzamid mit 2 g Chlorformylessigester in einem Gemisch von 20 cm³ Äther nud 5 cm³ Alkohol erhalten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und einstündigem Erhitzen auf dem Wasserbad erstarrte der Kolbeninhalt nach einigem Stehen. Aus dem entstandenen Hydrochlorid des 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure-esters wurde durch Behandeln mit Wasser der freie Ester gewonnen, der einen Smp. von 58—60° zeigte. Nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge wurde die 2-Phenylthiazol-5-carbonsäure erhalten, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol einen Smp. von 186° zeigte.

2,928 mg Subst. gaben 0,177 cm³ N_2 (21°, 740 mm)
$C_{10}H_7O_2NS$ Ber. N 6,82 Gef. N 6,83%

Die bei der Decarboxylierung der 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure erhaltene Monocarbonsäure vom Smp. 174° gab mit einer Probe der 2-Phenylthiazol-4-carbonsäure keine Schmelzpunktserniedrigung. Es zeigte sich daher, dass die Dicarbonsäure bei der Decarboxylierung die dem Schwefel benachbarte Carboxylgruppe (5-Stellung) verliert und als Endprodukt die 2-Phenylthiazol-4-carbonsäure liefert.

In diesem Zusammenhang war es von Interesse zu erfahren, welche der beiden Carboxylgruppen bei der Verseifung des 2-Phenylthiazol-4,5-dicarbonsäure-esters zuerst in Freiheit gesetzt wird. Durch vorsichtige Verseifung mit alkoholischer Kalilauge konnte eine Mono-estersäure gefasst werden. Hierbei wurden 2 g des Di-esters mit 0,3 g Kaliumhydroxyd in 15 cm³ Alkohol behandelt. Nach 2—3 Stunden wurde das Kaliumsalz der Mono-estersäure abgesaugt und daraus mit konz. Salzsäure die freie Estersäure gewonnen, die in Äther aufgenommen wurde. 0,2 g einer ätherunlöslichen Substanz wurden als 2-Phenyl-4,5-dicarbonsäure identifiziert. Die Monoestersäure krystallisierte aus Äther in weissen Nadeln vom Smp. 126°

2,648 mg Subst. gaben 0,116 cm³ N_2 (22°, 742 mm)
$C_{13}H_{11}O_4NS$ Ber. N 5,05 Gef. N 4,95%

Die Decarboxylierung der Mono-estersäure durch Erhitzen im Schwefelsäurebad auf 140—60° ergab ein Reaktionsprodukt, das nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge die 2-Phenylthiazol-4-carbonsäure vom Smp. 175° lieferte. Dieser Versuch beweist, dass bei der Verseifung zuerst die 5-Carbäthoxylgruppe in Reaktion tritt.

2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure.

Die 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure wurde über die 2-Aminothiazol-4,5-dicarbonsäure durch Diazotierung und nachfolgende *Sandmeyer*-Reaktion dargestellt. Zur Gewinnung des 2-Aminothiazol-4,5-dicarbonsäure-esters[1]) wurden 28 g Chloroxalessigester mit 9,4 g Thioharnstoff in 20 cm³ Alkohol kondensiert. Der Ester krystallisierte aus Benzol in gelben Krystallen vom Smp. 90°. 10 g 2-Aminothiazol-4,5-dicarbonsäure-ester wurden in 60 cm³ Phosphorsäure (D = 1,7) gelöst, auf −10° abgekühlt und mit 17 cm³ Salpetersäure (D = 1,4) versetzt. Dann wurde bei einer Temperatur von −5° bis 0° mit einer Lösung von

[1]) *Roubleff*, A. **259**, 273 (1890).

6 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser diazotiert, wobei die Nitritlösung durch ein Kapillarrohr, das bis in die Mitte des Reaktionsgemisches eintauchte, langsam eingespritzt wurde. In 30 Minuten war die Reaktion beendet. Hierauf wurde die Diazoniumlösung langsam und unter guter Rührung in eine auf –5° abgekühlte Mischung von 6 g *Gattermann*-Kupfer (30 g Kupfersulfat in Wasser gelöst und mit 6 g Zinkstaub versetzt) und 170 cm³ konz. Salzsäure (D = 1,19) eingetragen. Zur Beendigung der Reaktion wurde noch 15 Minuten gerührt und schliesslich mit Natriumcarbonat neutralisiert. Der entstandene Brei wurde mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers konnte der 2-Chlorthiazol-4,5-carbonsäure-ester als wasserklares Öl vom Sdp.$_{0,01\ mm}$ 145° gewonnen werden.

4,354 mg Subst. gaben 0,206 cm³ N_2 (21°, 743 mm)
$C_9H_{10}O_4NClS$ Ber. N 5,33 Gef. N 5,38%

Die aus dem Ester durch Verseifung mit alkoholischer Kalilauge erhaltene 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure krystallisierte aus Dioxan in langen, weissen Nadeln, die Krystall-Dioxan enthielten und einen Smp. von 60° zeigten. Die durch Erhitzen im Vakuum vom Krystall-Dioxan befreite Substanz zeigte einen Smp. von 110°.

4,179 mg Subst. gaben 4,41 mg CO_2 und 0,42 mg H_2O
3,580 mg Subst. gaben 0,213 cm³ N_2 (17°, 744 mm)
5,009 mg Subst. gaben 3,434 mg AgCl
$C_5H_2O_4NClS$ Ber. C 28,92 H 0,97 N 6,76 Cl 17,10%
Gef. „ 28,80 „ 1,12 „ 6,86 „ 16,96%

Um die bei der Decarboxylierung von 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure erhaltene Monocarbonsäure identifizieren zu können, wurde die 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure und die 2-Chlorthiazol-5-carbonsäure dargestellt. Erstere Verbindung wurde durch Diazotierung des bekannten 2-Aminothiazol-4-carbonsäure-esters[1]), darauffolgende *Sandmeyer*-Reaktion und Verseifung des hierbei gewonnenen 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure-esters zur freien Säure dargestellt. Der 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure-ester krystallisiert aus Petroläther in gelben Krystallen vom Smp. 79°.

4,461 mg Subst. gaben 0,286 cm³ N_2 (23°, 739 mm)
$C_6H_6O_2NClS$ Ber. N 7,31 Gef. N 7,19%

Die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge lieferte die 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure, die aus Eisessig in gelblich-weissen Krystallen vom Smp. 220° krystallisierte.

3,246 mg Subst. gaben 0,250 cm³ N_2 (20°, 739 mm)
$C_4H_2O_2NClS$ Ber. N 8,56 Gef. N 8,72%

Zur Darstellung der 2-Chlorthiazol-5-carbonsäure wurde zunächst der 2-Aminothiazol-5-carbonsäure-ester dargestellt[2]). Zu diesem Zweck wurden 2,2 g Thioharnstoff und 4 g Formylchloressigester in 25 cm³ Alkohol ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Neutralisierung mit Ammoniak und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde zur Entfernung überschüssigen Harnstoffs mit heissem Wasser ausgezogen. Nach dem Umkrystallisieren aus einem Benzol-Alkohol-Gemisch (4:1) wurden glänzende Blättchen vom Smp. 163—64° erhalten.

3,532 mg Subst. gaben 0,483 cm³ N_2 (12°, 743 mm)
$C_6H_8O_2N_2S$ Ber. N 16,28 Gef. N 16,09%

Der 2-Aminothiazol-5-carbonsäure-ester wurde durch Diazotierung in Phosphorsäure und anschliessende *Sandmeyer*-Reaktion in den 2-Chlorthiazol-5-carbonsäure-ester übergeführt, der als gelbliches Öl vom Sdp.$_{0,01\ mm}$ 70° erhalten wurde und nach Verseifung mit alkoholischer Kalilauge die 2-Chlorthiazol-5-carbonsäure lieferte. Zur Reinigung wurde die Säure im Vakuum (13 mm) bei 145° sublimiert und zeigte dann einen Smp. von 165°.

6,305 mg Subst. gaben 0,460 cm³ N_2 (12°, 740 mm)
$C_4H_2O_2NClS$ Ber. N 8,56 Gef. N 8,51%

---

[1]) *Roubleff*, A. **259**, 272 (1890).

[2]) Zu gleicher Zeit und in analoger Weise hat *O. Dann*, B. **76**, 419 (1943) den 2-Aminothiazol-5-carbonsäure-ester dargestellt.

Die Decarboxylierung der 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure führte wider Erwarten nicht zu einer 2-Chlorthiazol-monocarbonsäure. Das Endprodukt dieser Reaktion konnte als 2-Oxy-thiazol-4,5-dicarbonsäure identifiziert werden, die beim Erhitzen auf höhere Temperaturen in die 2-Oxythiazol-4-carbonsäure überging. Der Austausch von Halogen, das durch die p-ständige Carboxylgruppe aktiviert ist, gegen Hydroxyl ist in der Literatur durch einige Beispiele belegt. Nach *Wohmann*[1]) wird bei der Verseifung des Methyl-chlor-thiazolcarbonsäure-esters das Chlor durch Hydroxyl ersetzt. *Siedel*[2]) beobachtete, dass die 5-Brom-3-methyl-4-äthylpyrrol-2-carbonsäure bei der Decarboxylierung das Halogen gegen Hydroxyl austauscht. Da die Decarboxylierungsversuche mit in 2-Stellung halogenierten Thiazoldicarbonsäuren keine befriedigenden Resultate ergab, lag es nahe, als weitere Verbindungsgruppe die 2-Oxythiazolcarbonsäuren zu untersuchen.

2-Oxythiazol-4,5-dicarbonsäure.

3,3 g 2-Chlorthiazol-4,5-dicarbonsäure wurden mit 10 cm³ 20-proz. Schwefelsäure 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach längerem Stehen krystallisierte die 2-Oxythiazol-4,5-dicarbonsäure, die durch Umlösen aus Eisessig gereinigt werden konnte und dann einen Smp. von 234° zeigte.

6,453 mg Subst. gaben 0,400 cm³ N_2 (12°, 739 mm)

$C_5H_3O_5NS$ Ber. N 7,41 Gef. N 7,22%

Auf analoge Weise wurde aus 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure die 2-Oxythiazol-4-carbonsäure dargestellt. Sie zeigte nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig einen Smp. von 287°.

6,118 mg Subst. gaben 0,495 cm³ N_2 (12°, 742 mm)

$C_4H_3O_3NS$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,69%

2-Oxythiazol-5-carbonsäure wurde aus 2-Chlorthiazol-5-carbonsäure durch 3stündiges Erhitzen in 25-proz. Salzsäure im Paraffinbad dargestellt. Nach Abdestillieren der Salzsäure im Vakuum wurde mit Eisessig extrahiert. Aus dem Eisessigfiltrat schied sich die 2-Oxythiazol-5-carbonsäure amorph ab. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig konnten Krystalle vom Smp. 225° erhalten werden.

4,768 mg Subst. gaben 0,398 cm³ N_2 (11°, 736 mm)

$C_4H_3O_3NS$ Ber. N 9,65 Gef. N 9,72%

Die Decarboxylierung der 2-Oxythiazol-4,5-dicarbonsäure wurde durch Erhitzen der Verbindung auf 230—40° durchgeführt. Nach Beendigung der CO_2-Entwicklung verblieb ein dunkles Reaktionsprodukt. Daraus wurde eine Monocarbonsäure vom Smp. 287° isoliert, die durch den Mischschmelzpunkt als 2-Oxythiazol-4-carbonsäure identifiziert wurde.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die in 2-Stellung substituierten Thiazoldicarbonsäuren, ebenso wie die unsubstituierte Thiazol-4,5-dicarbonsäure, bei der Decarboxylierung die 5-ständige Carboxylgruppe abgeben.

Für die Ausführung von Mikroanalysen sind wir dem mikroanalytischen Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* (Hrn. Dr. *H. Gysel*) zu Dank verpflichtet.

[1]) A. **259**, 293 (1890).
[2]) A. **554**, 144 (1943).

Curriculum vitae.

Ich, Paul Oskar Buchmann, wurde am 30. Januar 1915 in Basel geboren als Sohn des Paul Joseph Buchmann, Privatier, von und in Basel, und seiner Gattin, Melanie Buchmann geb. Schüller.

Ich besuchte die Primarschule, die untere Realschule und die erste Klasse der Obern Realschule in Basel. Dann trat ich in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium ein, wo ich im Frühjahr 1936 die Maturitätsprüfung bestand.

Im Sommersemester 1936 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, um Chemie zu studieren. Ich arbeitete zuerst in der Anorganischen Anstalt unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter. Vor ihm legte ich Ende des Sommersemesters 1939 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie ab.

Vom Wintersemester 1939/40 an war ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli mit organischen Arbeiten beschäftigt und bestand am 10. Januar 1941 das Vorexamen in organischer Chemie.

Anschliessend begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer die vorliegende Arbeit, die im Dezember 1943 ihren Abschluss fand.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Pratika folgender Herren Professoren und Dozenten:

A. L. Bernoulli, H. Bloch, R. Doerr, H. Erlenmeyer, F. Fichter, M. Fierz, H. Geiger, A. Hagenbach, P. Huber, E. Miescher, H. Ritschl, P. Ruggli, H. Rupe, E. Salin und G. Senn.

Allen diesen Herren möchte ich an dieser Stelle für ihre Bemühungen bestens danken.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer für seine unermüdlichen Ratschläge und Anregungen aussprechen, sowie auch Herrn Prof. Dr. P. Ruggli für das mir stets erwiesene Wohlwollen.